PersPective
https://doi.org/10.1038/s41559-020-1254-y

nature
ecology & evolution

人獣共通感染症を抑制するための自己拡散型ワクチン

スコットL.ニューイスマー[1,2] ✉ とジェームズJ.ブル[1]

SARS-CoV-2の流行は、人獣共通感染症の出現に対する現在のアプローチが効果がないことを示す最新のデモンストレーションにすぎません。SARS、MERS、エボラ、ニパ、および一連のアレナウイルス感染症は、散発的にヒト集団に波及し、多くの場合、ヒト宿主での感染不良と、新興の初期段階での激しい公衆衛生管理努力の結果としてのみ封じ込められます。エピデミック。より良い、より積極的なアプローチが必要であることが今まで以上に明らかになっています。1つの可能性は、野生動物の貯水池に自律的に広がることができるワクチンを使用して、波及効果が発生する前に排除することです。現在、さまざまなヒト病原体を標的とする自己拡散型ワクチンの開発を開始する準備ができています。しかし、波及効果や出現のリスクが高い病原体を標的とするために、それらを最も効果的に設計および使用する方法については、重要な決定が残っています。この観点から、まず、自己拡散型ワクチンの実現可能性と有用性を確立する基本的な疫学理論を確認します。次に、残りの技術的課題を克服するためのロードマップの概要を説明します。リスクの高い病原体が出現する前に特定し、進化、行動、疫学を考慮してワクチン設計を最適化し、意図しない結果のリスクを最小限に抑えます。

私 グローバルな考え方：エボラ、H1N1インフルエンザ、SARS、COVID-19、MERSと過去数十年で感染症にあった人獣共通感染症は エピデミックに、時には封じ込められ、時には封じ込められない。日常的または散発的にヒトまたは家畜の集団に波及するが、これまでのところ、狂犬病、げっ歯類媒介性アリーナウイルス（たとえば、ラッサ、ジュニン、マチュポ、ルホ）などの主要な自己増殖性の流行には至っていないウイルス性人獣共通感染症も数多くあります。）、およびハンタウイルス（たとえば、シンノンブルウイルス）[1–5]。これらの病原体のほとんどについて、ヒトおよび家畜のワクチンはまだ存在していません。その結果、定期的にこぼれるウイルス（たとえば、ラッサ熱や狂犬病）の人間の健康と幸福に慢性的かつ実質的な負担がかかり、人間の体内での持続的な感染が確立された場合のコンタクトトレーシングと検疫への依存が生じます（たとえば、エボラ出血熱とSARS-CoV-2）。技術の進歩により、ワクチン開発に必要な時間が継続的に短縮されていますが[6–9]接触追跡のプロセスの自動化を開始します[10]、SARS-CoV-2のパンデミックを封じ込めることができなかったことは、2019年12月下旬に中国の武漢でウイルスが最初に検出されてからわずか5か月で、500万人以上が病気になり、数十万人が死亡したため、これらの方法が不十分なままであることを示しています。

慢性的な波及効果の公衆衛生上の負担を軽減し、将来のパンデミックの脅威を軽減するための有望なアプローチは、ウイルスの波及効果や出現が発生する前に、動物の貯水池内の高リスク病原体を標的にすることに焦点を移すことです。[11]。
このアプローチの先例は長年にわたり、ヨーロッパと北アメリカでの野生生物ワクチン接種プログラムにより、人口の狂犬病感染のリスクが大幅に減少しています。[12]。人間の集団自体ではなく動物の貯水池に積極的にワクチン接種することの追加の利点は、病原体の排除または根絶による長期的なリスクの低減が可能になることです。ただし、他の脅威については、貯水池の個体数にアクセスできないことと急速なターンオーバーにより、ウイルスの発生源を抑制するための標準的なワクチン接種の慣行が混乱します。遺伝子工学の進歩により、ある個人から次の個人に移すことができる自己拡散型ワクチンを使用することで、これらの課題を克服する可能性が高まっています。[13]、[14]。

自己拡散型ワクチンはオーストラリアにルーツがあります 小型哺乳類の制御のための滅菌ワクチンを作成する取り組み[15]、[16]、…ルとして開発され、実験的にテストされています。粘液腫症およびウサギ出血熱に対するウサギへのワクチン接種[17–19]。もちろん、彼らの明らかな利点は、あなたが直接ワクチン接種する各動物について、従来のワクチンの行動伝達または伝染性ワクチンの伝染性拡散のいずれかによって、追加の動物が「無料」でワクチン接種されることです。自己拡散型ワクチンには2つの可能な用途があります。1つは現在実現可能であり、もう1つはより意欲的なものです。即時の適用は、狂犬病やラッサウイルスなどのよく特徴付けられた病原体に焦点を当てています。これらの病原体は、既知の動物の貯水池から人間の集団に定期的に波及します。野心的なアプリケーションは、人間の集団への波及が発生する前に、動物の貯蔵庫から高リスクの人獣共通感染症の病原体を排除することにより、将来のパンデミックを防ぐ可能性を想定しています。彼らの約束にもかかわらず、自己拡散型ワクチンは、ウイルスが人間に波及するリスクを減らすためにまだ使用されていません。この観点から、自己拡散型ワクチンの実現可能性と有用性を確立する基本的な疫学理論を検討することから始めます。次に、残りの技術的課題に対処するためのロードマップの概要を説明します。

課題と設計上の決定：以前に高リスクの病原体を特定する それらが出現し、ワクチンの設計を最適化し、意図しない結果のリスクを最小限に抑えます。

すべての自己普及が等しいわけではありません
数学的および計算モデルは、自己拡散型ワクチンが野生生物の貯水池からヒト病原体を排除するために必要な労力を削減することを示しています[20–22]。しかし、ワクチンの自己普及によってもたらされる利益の大きさは、自己普及ワクチンの種類とワクチン疫学の要素に依存し、それはワクチンがどのように作成され、放出されるかに依存します。かなりの疫学的帰結を伴う自己拡散型ワクチンの主な違いは、ワクチンが「伝染性」で無期限に伝染するのか、「伝染性」で1回の伝染に制限されるのかということです（図。1）。次のセクションでは、利益を定量化する基本的な疫学理論を確認します

[1]米国アイダホ州モスクワのアイダホ大学生物科学部。 [2]米国アイダホ州モスクワのアイダホ大学数学科。
✉ Eメール： snuismer@uidaho.edu
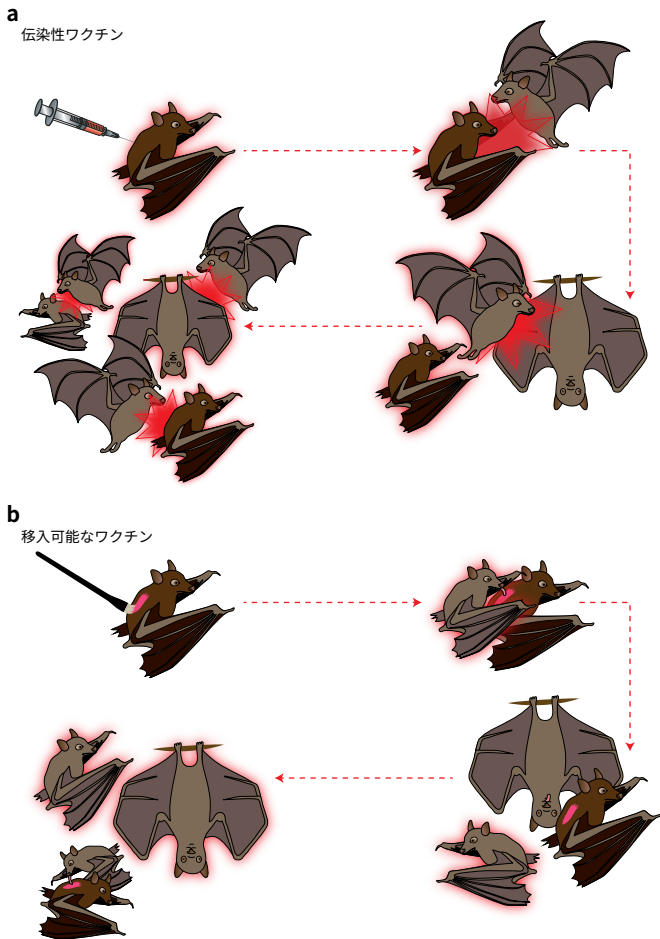
図1 | 伝染性および転移性ワクチンの概略図。
a、伝染性ワクチンは、注射によって1匹のコウモリに直接投与されます。このコウモリ（赤い輪郭）は、ワクチンを感染させることができます。その後のタイムステップ（赤い破線で区切られている）で、この最初のコウモリは他の動物に遭遇し、ワクチンを感染性に感染させます（赤いバースト）。感染性ワクチンを接種したコウモリも、ワクチンを他の人に感染性に感染させます。**b**、移し替え可能なワクチンは、毛皮へのペーストとして焦点コウモリに直接投与されます。その後の時間ステップでは、さまざまなコウモリが焦点コウモリの毛皮を手入れし、ワクチン接種を受けます。ワクチンは通常の意味で伝染性ではありません。フォーカルバットは単に他の人への配達手段として機能します。クレジット：Katy riendeau

各タイプの自己拡散型ワクチンによって提供されます。これらの理論的結果は、基本的な古典的な疫学的概念を使用しています。
生殖数、 R_0、これは、最初のワクチン接種を受けた個人によって作成された二次的な「ワクチン感染」の数を定量化します。
人口。

「伝染性」ワクチンは予防接種の労力を軽減します。 貯水池集団を介して感染性に広がる可能性のある伝染性ワクチンは、標的病原体を抑制するために必要なワクチン接種の労力を軽減します。十分に高い感染率で、感染性ワクチンは自律的な病原体根絶を可能にします [20]。ワクチン感染のこれらの利点は、リザーバー集団が均一で十分に混合されていると想定され、ワクチンがリザーバー集団に一定の割合で継続的に導入される単純なモデルで簡単に定量化できます。 σ。 この理想的なシナリオでは、

（非感染性ワクチンと比較して）病原体を排除するために必要なワクチン接種の努力は、要因によって与えられます ρ：

$$\rho ¼ \frac{R_{0;V}}{R_{0;P}} \qquad ð1Þ$$

どこ $R_{0、V}$そして $R_{0、P}$完全に導入された感染者によって生成された新しい感染の平均数を測定します
感受性の高い集団（それぞれワクチンと病原体について） [20]。この結果は、病原体に望ましい影響を与える伝染性ワクチンの設計と使用に関する指針を確立します。唯一の懸念が病原体の迅速な駆除である場合、
より大きな伝染性ワクチン $R_{0、V}$値は常に優先され、自律的な根絶にはワクチンと R V
標的病原体よりも大きい。この要件はb0、e
直接ワクチン接種が困難な貯蔵種を持つ病原体、または定期的なワクチン導入を実施するためのリソースとインフラストラクチャが不足している地域を循環する病原体にとって特に重要です。対照的に、ワクチンを貯水池集団に定期的に導入することが可能であり、ワクチンの安全性に関する懸念が支配的である場合、病原体の根絶は、
ワクチン $R_{0、V}$<導入が終了すると自己消火する1。どちらの場合も、ワクチンの自己普及は病原体を促進します
制御および/または排除。ただし、これらの利点は、伝染性の高いワクチンの場合、明らかに拡大する可能性があります。 R 0、V
1をはるかに超える値。

ワンステップの「転送可能な」ワクチンは、行き止まりであるにもかかわらず、ワクチン接種の労力を削減します。 単一のステップのみを移すワクチンは、無期限に伝染するワクチンに比べて非常に不利であるように思われるかもしれません。確かに送信が制限されるという欠点がありますが、必ずしも多くはありません [23]。たとえば、均一でよく混合された貯蔵所の集団では、移入可能なワクチンは、標的病原体を根絶するために必要なワクチン接種の労力を一定の割合で削減します ρ：

$$\rho ¼ \frac{R_{0;V}}{R_{0;V} þ R_{0;P}} \qquad ð2Þ$$

この結果を比較する（式（2））以前の結果
伝染性ワクチン（方程式（1））は、他のすべてが等しい場合、単一ステップの移入可能ワクチンは、完全に伝染性のワクチンよりも常にパフォーマンスが悪いことを示しています。ただし、方程式を比較する（1）と（2）および図のそれぞれのパネル。2 は、この違いが弱く自己拡散するワクチンでは無視できることを示しています。生物学的には、この準同等性は、完全に伝染性のワクチンでさえも発生するために発生します
低で $R_{0、V}$感染の短い連鎖のみを生成し、シングルステップの転送可能なワクチンに対する利点を減らします。ワクチンとして
$R_{0、V}$増加しますが、伝染性ワクチンの利点はより顕著になります。
最も重要なのは、伝染性の真空
シネは、真空が発生するたびに病原体を自動的に置き換えます。
シネは高いです R_0、一方、移入可能なワクチンにはそのような可能性はありません。それは、
病原体は消滅します。

高リスクの病原体とその貯蔵所

自己拡散型ワクチンを効果的に設計および使用するために、
病原体の疫学と人獣共通感染症の貯水池の分布と生態についての適度な理解が必要です。にとって
いくつかの重要な人間の病原体、これは貯水池の種と病原体がよく知られているので比較的簡単な作業です。たとえば、狂犬病、ラッサ熱、およびSinNombreウイルスは十分に特徴付けられており、それらのリザーバー種は比較的よく理解されています。 [12、24–27]。特に狂犬病ウイルスは、効果的な野生生物ワクチンがすでに存在するため、自己拡散ワクチンの開発の魅力的な標的になります。残っている唯一のハードルは、自己拡散を達成することです。

それでも、狂犬病と同様に研究されているウイルスであっても、課題を克服する必要があります。おそらく最も重要なのは、
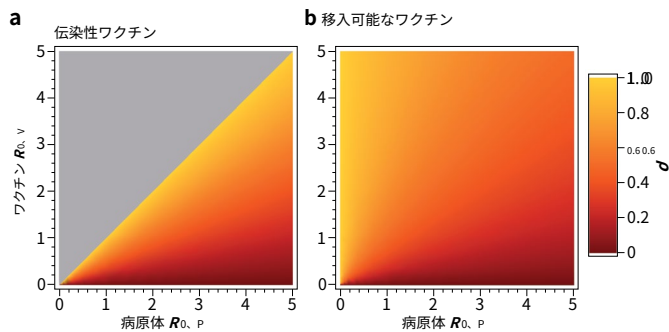
図2 | 予防接種の労力の削減（ρ）ワクチンによって提供されます異なる病原体とワクチンの自己普及 R_0。a、 伝染性ワクチンによって提供される労力の削減。 **b、** 削減
譲渡可能なワクチンによってもたらされる努力の中で。の灰色の領域 **a** は、伝染性ワクチンの1回の導入で病原体を排除するのに十分なパラメーター空間の領域を示しています（自律的な病原体根絶）。

生態学、進化および疫学的制約に目を向けた実施。以下では、第1世代の自己拡散型ワクチンに影響を与える可能性のあるいくつかのより重要な考慮事項について説明します。

生物学をホストするための調整。 移入可能な（ワンステップ）ワクチンの場合、主な課題は、ワクチンを高濃度で普及させるために使用できる貯蔵種の行動パターンを特定することです。
ワンステップ $R_{0,V}$。これらの配達について最もよく研 究されているのは、コウモリのアログルーミングです。コウモリでは、コロニー内の個体が互いにグルーミングし、
コウモリの毛皮に送達されるワクチンの広範な経口感染の機会を提供します。摂取後に毛包に蛍光を発するバイオマーカーであるローダミンbの個々のコウモリへの局所塗布を使用して、Bakker etal。[47] それぞれの直接適用が1.45から2.11の追加のコウモリによる摂取につながることを示しました。シングルステップのワクチン移植に効果的な手段を提供する可能性のある別の行動は、哺乳動物の局所適用または牛乳に排泄されて子孫に摂取されるか、またはアロサックリングによってより広く普及するワクチン餌の開発による授乳です。[48]。効果的な移入可能ワクチンを設計する際の二次的な課題は、ワクチン自体を最適化して、他の個人に効果的に渡すことができるようにすることです。したがって、問題

複数の野生生物貯水池内のウイルス[28]、それぞれが狂犬病の世界的な持続に貢献しています[29]。幸いなことに、狂犬病ウイルスは一般に種固有の感染サイクルで存続するため、特定のリザーバーからの漏出リスクは、単一の自己拡散型ワクチンを使用して減らすことができます。もちろん、狂犬病の世界的な根絶はより複雑であり、それぞれが異なる貯水池種を標的とする複数の自己拡散型ワクチンの開発が必要です。ラッサウイルスはまた、ウイルス自体が十分に特徴付けられており、一次リザーバーとその生態学について比較的よく理解しているため、自己拡散型ワクチンの開発の明らかな標的になります。[24、30、31]。ただし、ここでも、複数のげっ歯類がウイルスを保有していることが示されています[25] そして、人口への波及効果のどの部分が一次貯留層に起因するのかはまだわかりません。 *マストミスナタレンシス*、残りの二次貯水池の何分の1か。自己拡散型ワクチンの適用をより困難な候補にする他のヒト病原体には、マールブルグ、ヘンドラ、およびいくつかのよく研究されたコロナウイルスが含まれます。[4、32–35]。

これらの比較的よく研究されたウイルスへの適用を超えて、自己拡散ワクチンはまた、新しい病原体の流出と出現を先取りするために使用される可能性があります。もちろん、課題は、野生の動物集団内を循環している無数のウイルスのどれが、人間集団への出現の差し迫った脅威を表しているかを予測することです。この能力を開発するには、野生動物内での世界的な監視活動への投資と拡大が必要になります。[11、36]。
たとえば、USAgency for International Development（USAID）PREDICTプログラムは、新規エボラウイルスの発見を含む949を超える固有のウイルスを特定し、ウイルスの分布と貯留層の種についての理解を深めました。[34、35、37–39]。
ただし、監視だけでは不十分であり、ゲノミクス、系統発生学、機械学習の進歩を利用して、どの新規ウイルスが差し迫った出現の脅威を表しているか、およびそれらの主要な動物貯蔵庫を予測する新しい方法と組み合わせる必要があります。[40–46]。ウイルスサーベイランスとリスク予測におけるこれらの進歩にもかかわらず、どの新規病原体が近い将来に出現する可能性が高いかを確実に予測できるかどうかは依然として不明です。したがって、少なくとも短期的には、自己拡散型ワクチンは、スピルオーバーと人口への出現の確立された歴史を持つ有名なウイルスに適用された場合、人間と動物の健康に最大の影響を与える可能性があります。

実装のための戦略

遺伝子工学の進歩により、自己拡散型ワクチンの開発が可能になりましたが、成功は最適化にもかかっています。

ワクチン濃度、それが埋め込まれているマトリックス、さらには解剖学的な送達部位さえも解明する必要があります[49]。
集団レベルの免疫への影響を拡大するためにワクチン送達のタイミングを調整するために使用できるいくつかのシステムには強い季節性もあるかもしれません[50]。

伝染性ワクチンの成功もまた、送達の恩恵を受けるでしょう
特定の行動をとる個人に。誰に直接ワクチンを接種するかの選択は、ワクチンの最初の導入を計画する上で最も重要であり、また、貯水池の人口全体に広がる速度と程度に影響を与える可能性があります。たとえば、感染性ワクチンの導入のタイミングを、貯水池種の季節的な出生パルスと一致させると、ワクチンの確立と拡散の可能性が高まる可能性があります。[50]。ワクチンの感染は個人のクラスによっても異なる可能性があるため（たとえば、攻撃的な男性や新しい母親の方が高い）、最初にワクチンを接種する個人の選択がワクチン導入の成功に大きな影響を与える可能性があります。[51]。貯水池の空間構造も

伝染性ワクチンの普及に影響を及ぼし、
最初の導入の数と場所を計画する際の重要な考慮事項[21]。初期の確立に対するこれらの影響に加えて、貯水池種の生物学は、集団全体に広がるワクチンの長期的な割合に影響を及ぼし、伝染性ワクチンの設計、特にウイルスベクターの選択に課題と機会を生み出す可能性があります。

弱毒化ベクターワクチンと組換えベクターワクチン。 自己播種に適している可能性のある2種類の生ワクチン設計は、弱毒化ワクチンと組換えベクターワクチンです（図。3）。弱毒化ワクチンは、通常はウイルスの増殖速度を低下させることにより、病因を回避するように改変された野生型ウイルスです。組換えベクターワクチンは、標的病原体からの免疫原性遺伝子を有能であるが無害なウイルスベクターに挿入することによって開発されています。シングルステップの移入可能ワクチンの場合、宿主から宿主へ感染性を伝達する能力を維持する必要がないため、これら2種類のワクチン設計間の決定はほとんど重要ではない可能性があります。ただし、伝染性ワクチンの場合、弱毒化デザインと組換えデザインのどちらを選択するかによって、ワクチンがどれだけうまく自己拡散できるかが決まる場合があります。

弱毒化を使用して開発された効果的な伝染性ワクチンは、最小限の病気を引き起こしながら、かなりのレベルの伝染を維持しなければなりません。それでも、多くの弱毒化ワクチンからの進化論と観察は、病気の減少（または毒性）を示唆しています。
lence）と伝送速度の低下は密接に関連している可能性があります[52]。
したがって、安全であるが伝染性の高い弱毒化ワクチンの開発
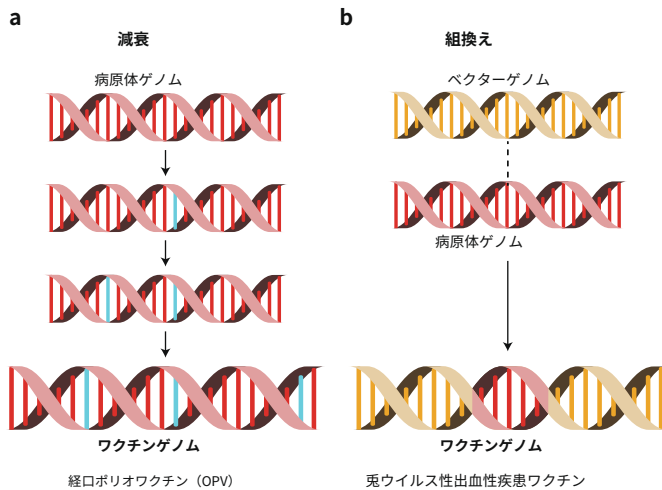
図3 | 伝染性ワクチンを構築するための2つの方法。 a、 弱毒化は、野生型病原体の病原性を減らすために使用されます。ここでは、点突然変異の段階的な蓄積として減衰が示されています（青）。
b、 組換えは、病原体ゲノム（赤）の免疫原性領域を、無害であるが伝染性のウイルスベクター（黄色）のゲノムに挿入するために使用されます。クレジット：Katy riendeau

難しいかもしれません。弱毒化された伝染性ワクチンが直面する追加の問題は、ワクチンを野生型および病原性の状態に戻す進化の可能性です。たとえば、経口ポリオワクチン（OPV）は伝染性であり、野生型の病原性にすぐに戻ることがわかっています。[53]。減衰の新しい方法は進化的復帰を大幅に制限しますが[54、55]、弱毒化

そのワクチン $R_0$1を超えると、野生型病原体が消滅した場合、常に復帰の脅威が継続し、
弱毒化したウイルスは無期限に存続します。このため、弱毒化された伝染性ワクチンは、野生生物の貯水池からヒト病原体を排除するための適切なツールとなる可能性はほとんどありません。しかし、ワクチン接種から得られる利益が野生型病原性への復帰のコストを上回っている限り、それらは野生または農業動物集団にのみ感染し、ヒトに感染のリスクをもたらさない病原体を制御するための安全で効果的なツールである可能性があります。人口レベルで[20]。

組換えベクターワクチンは、弱毒化された伝染性ワクチンの両方の問題を回避します。感染は主にベクターに依存する必要があり、感染性ワクチンの開発を可能にします。
R_0ベクターの猛烈な表現型を維持しながら、標的病原体のそれを超える。ベクトルを強化することも可能かもしれません
R_0伝染性の高いベクター株を選択するか、キャップを介した連続通過を使用してベクターを迅速に伝達するように適合させることによって。
貯水池の個体数。したがって、組換えワクチンは、伝染性ワクチンにとって先験的に最も有望なアプローチです。さらに、伝達の増加を支持する選択は、免疫原性インサートの喪失またはダウンレギュレーションをもたらす突然変異を支持する可能性が高いため、進化の最も可能性の高い結果は無害なウイルスベクターへの復帰であると予想されます。したがって、進化は組換えワクチンの有効性を低下させる可能性がありますが、病原性または病原性の増加をもたらす可能性は低いです[56]。

優勢な免疫を回避する。 移入可能および伝染性のワクチンの普及は、ワクチンに対する既存の免疫によって妨げられます。
シネ：既存の免疫はワクチンを効果的に減らします R_0したがって、それに応じてより大きな労力が必要になります（たとえば、方程式（1）。
および（2））。組換えベクターデザインを使用した伝染性ワクチンの場合、ベクターまたは病原体のいずれかに対する一般的な宿主免疫はワクチンの拡散を遅らせる[22]。したがって、宿主の免疫は強く影響を与える可能性があります

ベクターの選択：属のウイルス *サイトメガロウィルス* （CMV）とベータヘルペスウイルス科のそれらの近縁種は、重感染の傾向が実証されており、防御免疫が明らかに欠如しているため、有望な候補と見なされます。[14]。
ベクターに対する既存の免疫の負担を軽減するための代替アプローチには、リザーバー種に自然に感染しない外来ベクターの使用、または限られた免疫しか存在しない固有のベクターのまれな株の使用が含まれます。[9]。ただし、外部ベクトルを使用すると、ほとんどの場合、正当化される可能性が低いかなりのリスクが伴います。

コンセプトの証明
自己拡散型ワクチンとその可能性についての私たちの理解はおおむね理論的なままですが、経験的研究により、伝染性ワクチンと転移性ワクチンの両方を開発できることが実証されています。最もよく研 究されている伝染性ワクチンは、ウサギ出血性疾患に対する組換えベクターワクチンとして設計された自然弱毒化粘液腫ウイルスを使用して作成されました。[17–19]。この伝染性ワクチンの野外試験は、76頭の直接ワクチン接種動物と71頭のワクチン未接種のセンチメンタル動物をスペイン沖の小さなアイレ島に放流することによって実施されました。[18]。32日後、25頭の歩哨動物が再捕獲された。56%が間接ワクチン接種により血清収束した。エンベロープ計算の裏側

これらの値が R_0回復率について想定されるものに応じて、1.39〜2.11のワクチンの場合
ワクチン感染から。この研究は、伝染性ワクチンの実現可能性を実証し、また、
弱毒化ウイルスをベクターとして使用するワクチン設計。
上記のように、譲渡可能な空室の潜在的な実現可能性
シネは、インデックスバットの毛皮に配置された摂取可能な染料を使用して吸血コウモリのために実証されました[47]。彼らの結果は、狂犬病ワクチンの局所塗布が、
効果的な $R_0$1.45〜2.11の。私たちの方程式から（2）、この程度の自己普及は、
狂犬病が $R_0 \leq 2.0$、このシステムで提案されたように。以前の作業デムと組み合わせる
狂犬病に対して局所的に適用される組換えベクターワクチンの開発の実現可能性を実証する[49]、これらの結果は、譲渡可能なワクチンが私たちのすぐ手の届くところにあることを示しています。

有害で意図しない結果を最小限に抑える
自己拡散型ワクチンにはリスクが伴う可能性があり、その一部にはリスクが伴います
すでに明確であり、私たちがまだ気付いていないかもしれない他のもの。にとって
譲渡可能なワクチンは、少なくとも、リスクは十分に理解されており、ワクチンを混入した餌の広範な配布に依存する現在のワクチン接種キャンペーンに関連するリスクよりも大きくはありません。伝染性ワクチンの場合、それらの持続的な複製と伝染が進化の実質的な機会を生み出すため、リスクはより大きくなる可能性があります。その好例は、現在循環して病気を引き起こしている生ポリオワクチンの進化と脱出です。[53、57]。ただし、組換えベクターワクチンを使用することにより、またおそらく弱毒化ワクチンを使用する場合は、弱毒化を設計するための新しい方法を使用することにより、リスクを低減することができます。[54、55]。

組換えワクチンの進化は期待されていませんが
有害な、安全性の追加の層は、ワクチンを自己消火させ、スケジュール通りに抗原性インサートを失うことによって達成される可能性があります[56]。それでも、その組換え体を信じるのはナイーブでしょう
ベクターワクチンにはリスクがありません。たとえば、動物の貯水池を循環していない新しいベクターを使用すると、次のような利点があります。
優勢な免疫を回避しますが、放出時に未知の進化と病原性のリスクを伴います。さらに、免疫原性インサートがウイルスベクターによって採用され、新しい組織または宿主へのアクセスを可能にすることによってその生態学的ニッチを拡大する可能性が少なくともある程度あります。

この理解から、伝染性ワクチンの予期せぬ結果を減らすためにとることができる行動があります：

（1）弱毒化ワクチンではなく組換えベクターを使用する（または少なくとも病原体に由来する弱毒化ワクチンを避ける）。（2）種固有のベクターを使用する。（3）エンジニアの自主規制メカニズム。（4）感染性ワクチンを使用する R_0人口からの最終的な損失を保証します。すべてに固執することはしばしば非現実的です
これらの推奨事項、および病原体の波及の結果が大きい場合は注意が便宜に道を譲る可能性があります。ただし、これらの基本的な設計原則をガイドラインとして可能な限り厳密に実行することで、予期しない結果が生じる可能性を最小限に抑えることができます。

最後に、伝染性ウイルスワクチンの安全で効果的な使用には、複数のチェックポイントで評価された有効性とリスクを備えた慎重に段階的な開発が必要になります。たとえば、伝染性ワクチンの候補が開発されたら、その有効性、伝染、進化を飼育下の動物集団を使用して研究し、密接に関連する貯水池種への伝染の可能性もテストする必要があります。飼育下の動物を用いたこれらの初期研究の結果は、ワクチンがどれだけうまく機能するかを予測する数学的モデルを改良するために使用でき、次に人間と動物の健康の潜在的な利益を評価します。明らかな次のステップは、半自然の囲いの中または小さな島で注意深く隔離された個体群内で放出を実行することです。[18]。ここでも、有効性、伝播、進化を研究し、自然集団への放出によって実現できる可能性のある利益を予測するモデルをさらに洗練するために使用する必要があります。開発とテスト全体を通して、規制当局と利害関係者が関与して、制御された実験中に懸念に対処し、自然集団内での放出への道を評価できるようにする必要があります。

結論

自己拡散型ワクチンは、新興感染症への取り組み方を完全に変える機会を表しています。発生や流行に対応するのではなく、自己拡散型のワクチンを使用することで、そもそもそれらを防ぐことができます。しかし、実際の条件下での自己拡散型ワクチンの性能については、まだ多くのことがわかっていません。論理的な最初のステップは、シングルステップの転送可能なワクチンの開発、テスト、および展開を開始することです。それらのリスクは最小限であり、それらの利点は実証可能です。欠点としては、移入可能なワクチンは、ウイルスの漏出を排除する能力をわずかに変えるだけである可能性が高く、グルーミングなどの特定の動作を伴う狭い範囲のシステムに制限される可能性があります。対照的に、伝染性ワクチンは、より大きなリスクを伴いますが、動物の貯水池から到達困難な病原体を排除するためのはるかに大きな範囲もあります。したがって、論理的な次のステップは、これらの新しいツールの進化疫学の理解を深めるにつれて、リスクを適切に管理できる、よく理解されている少数のシステム用の伝染性ワクチンの開発とテストを開始することです。伝染性ワクチンの第1世代の開発とテストに必要な財政的投資は多額になる可能性がありますが、ウイルスの波及効果のコストと比較すると重要ではありません。西アフリカのエボラ出血熱への対応に36億米ドル以上かかります。 2014～2016年の流行、2003年のSARSの流行で400億米ドル、犬の狂犬病だけで年間80億米ドル 論理的な次のステップは、これらの新しいツールの進化疫学の理解を深めるにつれて、リスクを適切に管理できる、よく理解されている少数のシステム用の伝染性ワクチンの開発とテストを開始することです。伝染性ワクチンの第1世代の開発とテストに必要な財政的投資は多額になる可能性がありますが、ウイルスの波及効果のコストと比較すると重要ではありません。西アフリカのエボラ出血熱への対応に36億米ドル以上かかります。 2014～2016年の流行、2003年のSARSの流行で400億米ドル、犬の狂犬病だけで年間80億米ドル 論理的な次のステップは、これらの新しいツールの進化疫学の理解を深めるにつれて、リスクを適切に管理できる、よく理解されている少数のシステム用の伝染性ワクチンの開発とテストを開始することです。伝染性ワクチンの第1世代の開発とテストに必要な財政的投資は多額になる可能性がありますが、ウイルスの波及効果のコストと比較すると重要ではありません。西アフリカのエボラ出血熱への対応に36億米ドル以上かかります。 2014～2016年の流行、2003年のSARSの流行で400億米ドル、犬の狂犬病だけで年間80億米ドル[58–60]。

受領：2020年4月10日; 承認済み：2020年6月22日。オンラインで公開：2020年7月27日

参照

1.1。レディング、DW、モーゼス、LM、カニンガム、AA、ウッド、J。＆ジョーンズ、KE人間の人獣共通感染症の出現に対する地球規模の変化の影響の環境メカニズムモデリング：ラッサ熱の事例研究。 *メソッドEcol。Evol。* **7、** 646–655（2016）。

2.2。マコーミック、JB＆フィッシャーホック、SP *アレナウイルスI：アレナウイルスの疫学、分子および細胞生物学—微生物学および免疫学の現在のトピック* 巻 262（ed。Oldstone、MBA）75–109（Springer、2002）。

3.3。Jonsson、CB、Figueiredo、LTM＆Vapalahti、O。ハンタウイルスの生態学、疫学、および病気に関する世界的な展望。 *クリン。微生物。牧師* **23、** 412–441（2010）。

4.4。Edson、D。etal。自然に感染したオオコウモリにおけるヘンドラウイルスの排泄経路：ウイルス感染と波及リスクへの影響。 *PLoS ONE* **10、** e0140670（2015）。

5.5。Luby、SP、Gurley、ES＆Jahangir Hossain、M。ニパウイルスによるヒト感染の伝播。 *クリン。感染する。Dis。* **49、** 1743–1748（2009）。Georgiou、

6.6。G。etal。微生物の表面での異種タンパク質の表示：コンビナトリアルライブラリーのスクリーニングから生の組換えワクチンまで。 *ナット バイオテクノロジー。* **15、** 29–34（1997）。

7。Leitner、WW、Ying、H。＆Restifo、NP DNAおよびRNAベースのワクチン：原理、進歩および展望。 *ワクチン* **18、** 765–777（1999）。

8.8。Pardi、N.、Hogan、MJ、Porter、FW＆Weissman、D。mRNAワクチン—ワクチン学の新時代。 *ナット ドラッグディスコフ牧師。* **17、** 261–279（2018）。

9.9。Rollier、CS、Reyes-Sandoval、A.、Cottingham、MG、Ewer、K。＆Hill、AV S.ワクチンプラットフォームとしてのウイルスベクター：展開が視野に入っています。 *Curr。意見。Immunol。* **23、** 377–382（2011）。

10. Ferretti、L。etal。SARS-CoV-2感染の定量化は、デジタルコンタクトトレーシングによるエピデミック制御を示唆しています。 *理科* **368、** eabb6936（2020）。

11. Morse、SS etal。次のパンデミック人獣共通感染症の予測と予防。 *ランセット* **380、** 1956–1965（2012）。

12. Rupprecht、CE、Hanlon、CA＆Slate、D。in *感染性動物の管理ワクチン接種による病気—生物学の発展* 巻 119（eds Schudel、A.＆Lombard、M。）173–184（Karger、2004）。

13. Bull、JJ、Smithson、MW＆Nuismer、SL伝染性ウイルスワクチン。 *トレンド微生物。* **26、** 6～15（2018）。

14.マーフィー、AA、レッドウッド、AJ＆ジャービス、マサチューセッツ州新興感染症のための自己拡散型ワクチン。 *専門家牧師ワクチン* **15、** 31–39（2016）。

15. Shellam、GR免疫避妊のためのウイルスベクターとしてのマウスサイトメガロウイルスの可能性。 *再現。出産する。開発者* **6、** 401–409（1994）。

16. Tyndale-Biscoe、CH野生哺乳類のウイルス媒介免疫避妊。 *再現。出産する。開発者* **6、** 281–287（1994）。

17. Barcena、J。etal。組換え粘液腫ウイルスを使用することによる粘液腫症およびウサギ出血性疾患に対する水平伝染性保護。 *J.ビロル。* **74、** 1114–1123（2000）。

18.トーレス、JM等。粘液腫症およびウサギ出血性疾患に対する伝染性組換えワクチンの最初の野外試験。 *ワクチン* **19、** 4536–4543（2001）。

19. Angulo、E。＆Barcena、J。ウサギ集団の粘液腫症およびウサギ出血性疾患に対するユニークで伝染性のワクチンに向けて。 *ワイルドル。解像度* **34、** 567–577（2007）。

20. Nuismer、SL etal。伝染性の弱いワクチンを使用して感染症を根絶する。 *手順 R.Soc。B* **283、** 20161903（2016）。

21. Basinski、AJ、Nuismer、SL＆Remien、CH少しは大いに役立ちます：弱いワクチン感染は人獣共通感染症の病原体に対する経口ワクチン接種キャンペーンを促進します。 *PLoS Negl。Trop。Dis。* **13、** e0007251（2019）。

22. Basinski、AJ etal。組換え伝染性ワクチンの可能性を評価する。 *ワクチン* **36、** 675～682（2018）。

23. Smithson、MW、Basinki、AJ、Nuismer、SL＆Bull、JJ野生生物への適用を伴う、拡散率が時間とともに変化する伝染性ワクチン。 *ワクチン* **37、** 1153～1159（2019）。

24. Lecompte、E。etal。 *マストミスnatalensis* 西アフリカのラッサ熱。 *出現。感染する。Dis。* **12、** 1971–1974（2006）。

25. Olayemi、A。etal。ラッサウイルスの新しいホスト。 *科学 担当者* **6、** 25280（2016）。

26. Douglass、RJ etal。モンタナのシカシロアシネズミが優勢な生態系におけるシンノンブルウイルスの縦断的研究。 *午前 J.Trop。Med。Hyg。* **65、** 33–41（2001）。

27.ルイス、AD、ダグラス、RJ、ミルズ、JN＆ビョルンスタッド、ONシンノンブルハンタウイルスの重要な貯水池宿主であるモンタナシカシロアシの個体群動態に対する季節性、密度、気候の影響。 *J.Anim。Ecol。* **79、** 462–470（2010）。

28. Viana、M。etal。感染の貯蔵所を特定するための証拠を集める。 *トレンドEcol。Evol。* **29、** 270–279（2014）。

29. Fenton、A.、Streicker、DG、Petchey、OL＆Pedersen、ABすべてのホストは同じように作成されていますか？マルチホストコミュニティにおける寄生虫の持続性への宿主種の寄与の分割。 *午前 ナット* **186、** 610–622（2015）。

30. Fichet-Calvet、E。etal。の存在量とラッサウイルス有病率の変動 *マストミスnatalensis* 西アフリカのギニアで。 *ベクター媒介性人獣共通感染症* **7、** 119–128（2007）。

31. Marien、J。etal。フィールドデータと数学的モデリングに基づくラッサ熱と戦うためのげっ歯類防除の評価。 *出現。微生物が感染します。* **8、** 640～649（2019）。

32. Towner、JS etal。一般的なアフリカのコウモリで検出されたマールブルグウイルス感染。 *PLoS ONE* **2、** e764（2007）。

33. Nziza、J。etal。ルワンダの人間と密接に接触しているコウモリで検出されたコロナウイルス。 *EcoHealth* **17、** 152–159（2020）。

34. Anthony、SJ etal。中東呼吸器症候群コロナウイルスの進化の源としてのコウモリのさらなる証拠。 *Mbio* **8、** e00373–17（2017）。

35. Ge、X.-Y。etal。ACE2受容体を使用するコウモリSARS様コロナウイルスの分離と特性化。 *自然* **503**、 535–538（2013）。
36. Bird、BH＆Mazet、JAK新たな人獣共通感染症の病原体の検出：統合された1つの健康アプローチ。 *アンヌ。アニム牧師 バイオサイエンス。* **6**、 121–139（2018）。
37. Goldstein、T。etal。ボンバリウイルスの発見により、エボラウイルスの宿主としてのコウモリのサポートがさらに強化されました。 *ナット 微生物。* **3**、 1084〜1089（2018）。
38. Pernet、O。etal。アフリカの人口へのヘニパウイルスの波及の証拠。 *ナット コミュン。* **5**、 5342（2014）。
39. Grard、G。etal。中央アフリカの急性出血熱に関連する新しいラブドウイルス。 *P LoSPathog。* **8**、 e1002924（2012）。
40.ハン、BA＆ドレイク、JM感染症インテリジェンスの分析における将来の方向性。 *EMBO担当者* **17**、 785–789（2016）。
41.ハン、BA、シュミット、JP、ボーデン、SE＆ドレイク、JM将来の人獣共通感染症の齧歯動物の貯水池。 *手順 NatlAcad。科学 米国* **112**、 7039–7044（2015）。
42. Han、BA etal。フィロウイルスの未発見のコウモリ宿主。 *PLoSNegl。Trop。Dis。* **10**、 e0004815（2016）。
43. Guth、S.、Visher、E.、Boots、M。＆Brook、CE宿主の系統発生的距離は、動物と人間の境界面でのウイルスの病原性と伝染性の傾向を促進します。 *フィロス。トランス。R.Soc。B* **374**、 20190296（2019）。
44. Olival、KJ etal。宿主とウイルスの特性は、哺乳類からの人獣共通感染症の波及を予測します。 *自然* **546**、 646–650（2017）。
45. Pepin、KM、Lass、S.、Pulliam、JRC、Read、AF＆Lloyd-Smith、JOウイルス宿主ジャンプの監視のための適応の遺伝的マーカーの特定。 *ナット 微生物牧師。* **8**、 802–813（2010）。
46. Babayan、SA、Orton、RJ＆Streicker、DGRNAウイルスゲノムの進化的特徴から貯水池宿主と節足動物ベクターを予測する。 *理科* **362**、 577–580（2018）。
47. Bakker、KM etal。蛍光バイオマーカーは、野生のコウモリの病気の伝染を制御するための拡散可能なワクチンの見通しを示しています。 *ナット Ecol。Evol。* **3**、 1697〜1704（2019）。
48. Garnier、R.、Gandon、S.、Chaval、Y.、Charbonnel、N。＆Boulinier、T。哺乳動物のアロサックリングによる母体抗体の相互伝達の証拠：行動生態学にとっての潜在的な重要性。 ママ。*Biol。* **78**、 361–364（2013）。
49. Stading、B。etal。コウモリの保護（ *Eptesicus fuscus）* 次の狂犬病に対して組換えアライグマポックスウイルスワクチンへの局所または口腔鼻曝露。 *PLoSNegl。Trop。Dis。* **11**、 e0005958（2017）。
50. Schreiner、CL、Nuismer、SL＆Basinski、AJ変動する野生生物の個体数にワクチンを接種する時期：タイミングはすべてですか？ *J.Appl。Ecol。* **57**、 307–319（2020）。
51. Varrelman、TJ、Basinski、AJ、Remien、CH＆Nuismer、SL不均一な集団における伝染性ワクチン：ワクチン設計への影響。 *ワンヘルス* **7**、 100084（2019）。
52. Alizon、S.、Hurford、A.、Mideo、N。＆Van Baalen、M。病原性の進化とトレードオフ仮説：歴史、現状と将来。 *J.Evol。Biol。* **22**、 245–259（2009）。
53. Kew、OM、Sutter、RW、de Gourville、EM、Dowdle、WR＆Pallansch、M。A.ワクチン由来のポリオウイルスと世界ポリオ根絶のための終盤の戦略。 *アンヌ。微生物牧師。* **59**、 587–635（2005）。
54. Bull、JJ生ウイルスワクチンの進化的復帰：遺伝子工学はそれを抑えることができるか？ *ウイルスEvol。* **1**、 vev005（2015）。
55. Lauring、AS、Jones、JO＆Andino、R。弱毒生ウイルスワクチンの開発の合理化。 *ナット バイオテクノロジー。* **28**、 573–579（2010）。
56. Nuismer、SL、Basinski、A。＆Bull、JJ進化と伝染性組換えベクターワクチンの封じ込め。 *Evol。Appl。* **12**、 1595〜1609（2019）。
57. Kew、OM etal。循環ワクチン由来ポリオウイルス：現在の知識。 *ブル。世界保健機関。* **82**、 16–23（2004）。
58. Hampson、K。etal。固有の犬の狂犬病の世界的な負担を推定する。 *PLoSNegl。Trop。Dis。* **9**、 e0003709（2015）。
59。 *エボラ出血熱の流行の費用（*米国疾病管理予防センター、2020）; https://go.nature.com/38iF7cg
60.微生物の脅威に関するフォーラム *SARSから学ぶ：次の準備 病気の発生：ワークショップの概要（*National Academies Press、2004）。

謝辞

イチジクを開発してくれたK.Riendeauに感謝します。SLNとJJBは、国立衛生研究所（NIH）の助成金番号によってサポートされていました。R01GM122079。

著者の貢献

SLNとJJBはこの視点を考案し、執筆と改訂に貢献しました。

競合する利益

著者は、競合する利益を宣言していません。

追加情報

対応 SLN宛てに送信する必要があります

転載と許可情報 で利用可能です www.nature.com/reprints 。

出版社のメモ Springer Natureは、公開された地図および所属機関の管轄権の主張に関して中立のままです。